

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2002年10月3日 (03.10.2002)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 02/076957 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 263/32,  
277/30, 233/64, 417/04, 413/04, 403/04, 409/04, 401/14,  
277/42, A61K 31/421, 31/426, 31/427, 31/422, 31/4164,  
31/4184, 31/4178, 31/4439, A61P 43/00, 3/10, 3/06, 3/04,  
9/10, 9/00, 35/00, 25/28, 19/10, 27/02, 25/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01422

(22) 国際出願日: 2002年2月19日 (19.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-86145 2001年3月23日 (23.03.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本ケミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒101-8678 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 佐久間 詔悟 (SAKUMA,Shogo) [JP/JP]; 〒342-0055 埼玉県吉川市吉川1-28-1-205 Saitama (JP). 遠藤剛 (ENDO,Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒174-0065 東京都板橋区若木3-23-6-A102 Tokyo (JP). 神田貢史 (KANDA,Takashi) [JP/JP]; 〒341-0003 埼玉県三郷市彦成3-10-701 Saitama (JP). 増井誠一郎 (MASUI,Seiichiro) [JP/JP]; 〒362-0072 埼玉県上尾市中妻4-6-21 Saitama (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て(規則4.17(ii))

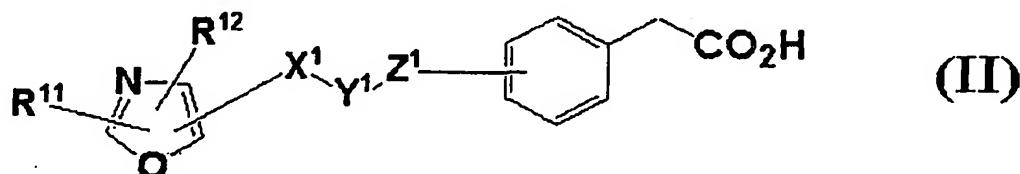
— USのみのための発明者である旨の申立て(規則4.17(iv))

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

/統葉有/

(54) Title: ACTIVATOR FOR PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR

(54) 発明の名称: ペルオキソーム増殖剤応答性受容体の活性化剤



(57) Abstract: A phenylacetic acid derivative represented by the following general formula (II) (II) (wherein R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup> each represents hydrogen, C<sub>1-8</sub> alkyl, C<sub>1-8</sub> alkoxy, C<sub>1-8</sub> alkyl substituted by one to three halogen atoms, an optionally substituted phenyl, naphthyl, pyridyl, thieryl, or furyl group, etc.; X<sup>1</sup> and Z<sup>1</sup> each represents -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NH(C=O)-, -CH=CH-, a bond, etc.; and Y<sup>1</sup> represents a C<sub>1-8</sub> alkylene chain) or a salt of the derivative; and a PPAR d activator which contains the derivative or salt as the active ingredient.

/統葉有/

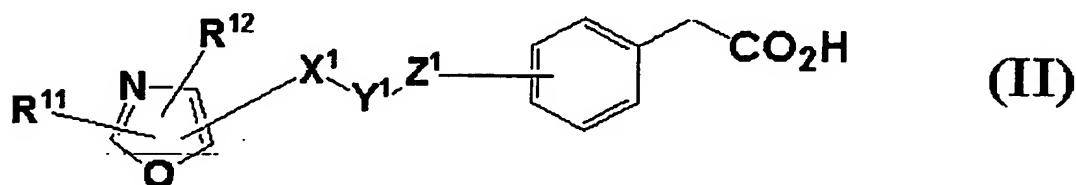
WO 02/076957 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は次の一般式 (II)、



(式中、R<sup>11</sup> 及びR<sup>12</sup>は水素原子、炭素原子数1～8のアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、又は置換基を有していても良いフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、若しくはフリル基等を表し、X<sup>1</sup> 及びZ<sup>1</sup>は-C(=O)-、-C(=O)NH-、-NH(C=O)-、-CH=CH-、又は結合手等を表し、そしてY<sup>1</sup>は炭素原子数1～8のアルキレン鎖を表す。)

で表されるフェニル酢酸誘導体又はその塩、並びにこれを有効成分として含有するPARδの活性化剤に関する。

## 明細書

## ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の活性化剤

## [技術分野]

本発明はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の活性化剤に関する。

## [背景技術]

ペルオキシソーム (peroxisome) は動植物の細胞中に見られる小器官で、そのマトリックスにはカタラーゼをはじめとした種々の酵素が含まれている。ペルオキシソーム増殖剤 (peroxisome proliferator) は、このペルオキシソームの増殖を誘発する物質で抗脂血薬 (フィブラーント類)、除草剤、フタル酸塩可塑剤等の多様な化合物群が知られている。

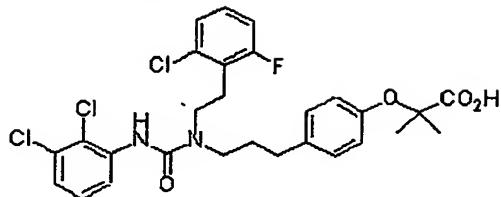
イッセマン (Isserman) らによりこのペルオキシソーム増殖剤によって活性化される核内受容体が同定され、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (peroxisome proliferator activated receptor: PPAR) と命名された。 (Nature, 347, p 645-650, 1990)

PPARはこれまでPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 及びPPAR $\delta$ の3種のサブ・タイプの存在が確認されている。 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p 7335-7359, 1994)

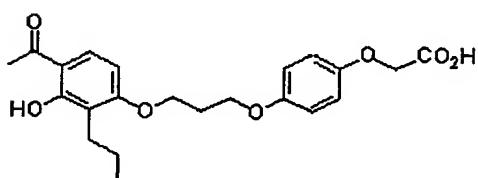
上述したフィブラーント系薬剤はこのうちPPAR $\alpha$ に対しリガンド効果を有し、臨床では強い血清TG (トリグリセリド) の低下作用が認められている。

また糖尿病治療薬であるチアゾリジンジョン系化合物 (Troglitazone, Rosiglitazone, Pioglitazone) は、PPAR $\gamma$ のリガンドとして知られている。

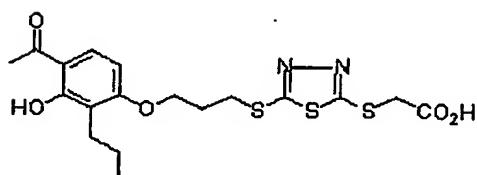
PPAR $\delta$ 活性化作用を有する薬物としては、例えば次式、



で表されるGW-2433 (Glaxo Wellcome)、次式、



で表されるL-165041 (Merck) 或いは次式、



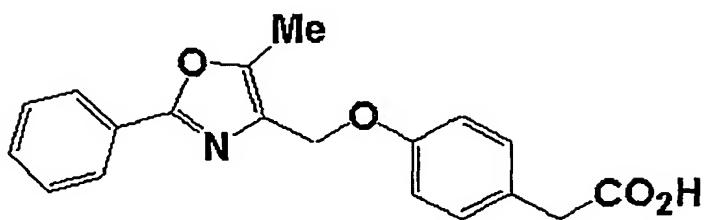
で表されるYM-16638 (山之内製薬) 等が知られている。

GW-2433はアテローム硬化症の予防及び治療薬としての使用がWO 92/10468に記載され、L-165041は糖尿病治療剤や抗肥満薬としての使用がWO 97/28115に記載され、そしてYM-16638についてはWO 99/04815に血清コレステロール低下作用、LDL-コレステロール低下作用を有する旨の記載がなされている。

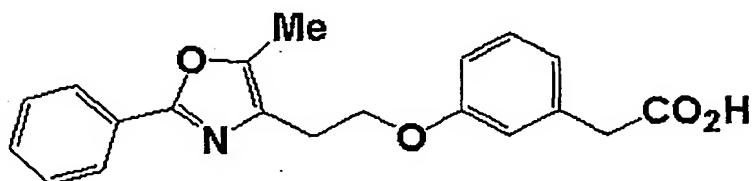
更に最近、PPAR $\delta$ のリガンドは抗ガン剤や抗炎症剤としての応用を促す報告 (JBC, 272 (6), p 3406-3410, 1997; Cell, 99, p 335-345, 1999) がなされている。

ここで上記GW-2433及びL-165041は置換フェノキシ酢酸誘導体であり、YM-16638は置換チアジアゾールチオ酢酸誘導体であり、下記一般式 (II) で表される置換フェニル酢酸誘導体である本発明化合物とは構造上、明確に相違する。

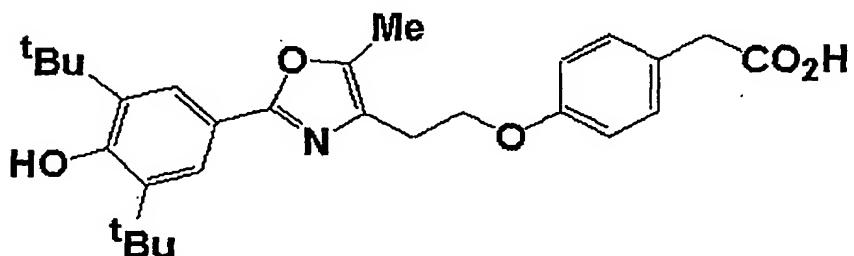
一方、置換フェニル酢酸誘導体としては、次式、



で表される化合物A (WO 9958510)、次式、



で表される化合物B (WO 9946232)、及び次式、



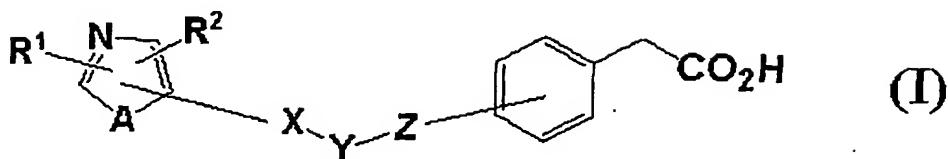
で表される化合物C (EP 908454、WO 9815274) 等が知られている。

上記化合物A、B及びCで表される化合物は、オキサゾール環とフェニル酢酸が酸素原子を介したアルキレン鎖で結合しているが、下記一般式(II)で表される本発明化合物では、オキサゾール環とフェニル酢酸との間はかかるエーテル結合を有していない。

#### [発明の開示]

本発明の目的はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の活性化作用を有する下記一般式(I)若しくは一般式(II)で表されるフェニル酢酸誘導体、又はその塩を提供することにある。

即ち、本発明は、次の一般式（I）、



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素原子数1～8のアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルコキシ基、炭素原子数2～8のアルケニル基、炭素原子数2～8のアルキニル基、炭素原子数3～7のシクロアルキル基、炭素原子数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、置換基を有していても良い炭素原子数6～10のアリール基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素原子数6～10で、アルキル部分の炭素原子数1～8）、置換基を有していても良い複素環基、又は置換基を有していても良い複素環アルキル基（アルキル部分の炭素原子数1～8）を表し、

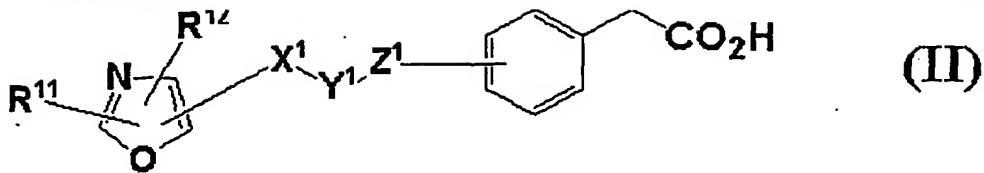
Aは酸素原子、硫黄原子又は-NR<sup>3</sup>-を表し、ここで、R<sup>3</sup>は水素原子又は炭素原子数1～8のアルキル基を表し、

X及びZはそれぞれ独立に-C(=O)-、-C(=O)NH-、-C(=N-OR<sup>4</sup>)-、-CH(OR<sup>5</sup>)-、-NH(C=O)-、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-、-CH=CH-、-C≡C-、又は結合手を表し、ここで、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素原子又は炭素原子数1～8のアルキル基を表し、

そしてYは炭素原子数1～8のアルキレン鎖を表す。)

で表されるフェニル酢酸誘導体、又はその塩に関する。

また本発明は次の一般式（II）、



(式中、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～8のアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルコキシ基、炭素原子数2～8のアルケニル基、炭素原子数2～8のアルキニル基、炭素原子数3～7のシクロアルキル基、炭素原子数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、又は置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～8のアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルコキシ基、炭素原子数2～8のアルケニル基、炭素原子数2～8のアルキニル基、炭素原子数3～7のシクロアルキル基、炭素原子数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、フェニル基若しくはピリジル基から選ばれる基又は原子をしていても良いフェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基、ビリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基若しくはベンゾチエニル基を表し、X<sup>1</sup>及びZ<sup>1</sup>はそれぞれ独立に-C(=O)-、-C(=O)NH-、-C(=N-O-R<sup>14</sup>)-、-CH(OR<sup>15</sup>)-、-NH(C=O)-、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-、-CH=CH-、-C≡C-、又は結合手を表し、ここで、R<sup>14</sup>及びR<sup>15</sup>は水素原子又は炭素原子数1～8のアルキル基を表し、そしてY<sup>1</sup>は炭素原子数1～8のアルキレン鎖を表す。)で表されるフェニル酢酸誘導体、又はその塩に関する。)

更にまた本発明は上記一般式(I)で表されるフェニル酢酸誘導体若しくは上記一般式(II)で表されるフェニル酢酸誘導体、又はこれらの塩を有効成分として含有するPARの活性化剤に関する。

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式（I）における記号の説明をする。

上記一般式（I）のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子が挙げられる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の炭素原子数1～8のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、又はペンチル基等が挙げられる。R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の炭素原子数1～8のアルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、又はペンチルオキシ基等が挙げられる。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルキル基としては、クロロメチル基、フルオロメチル基、プロモメチル基、2-クロロエチル基、2-フルオロエチル基、トリフルオロメチル基等が挙げられ、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルコキシ基としては、クロロメトキシ基、フルオロメトキシ基、ブロモメトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が挙げられる。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の炭素原子数2～8のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基等が挙げられ、炭素原子数2～8のアルキニル基としては、プロパルギル基等が挙げられ、炭素原子数3～7のシクロアルキル基としては、シクロヘキシル基、シクロベンチル基等が挙げられ、炭素原子数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1～8のアルキル基としては、シクロヘキシルメチル基、シクロベンチルメチル基等が挙げられる。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の置換基を有していても良いアリール基において、アリール基としては、フェニル基、ナフチル基が挙げられる。

置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素原子数6～10で、アルキル部分の炭素原子数1～8）において、アリールアルキル基としてはベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。

置換基を有していても良い複素環基において、複素環としてはピリジル基、チエニル

基、又はフリル基等の環形成原子として1～4個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含む5～7員環が挙げられ、さらにかかる複素環とベンゼン環が縮合したキノリル基、ベンゾチエニル基が挙げられる。

置換基を有していても良い複素環アルキル基（アルキル部分の炭素原子数1～8）において、複素環としては前記の置換基を有していても良い複素環基で挙げた複素環と同様なものが挙げられ、アルキル部分の炭素原子数は1～3が好ましい。

$R^1$ 及び $R^2$ の置換基を有していても良いアリール基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素原子数6～10で、アルキル部分の炭素原子数1～8）、置換基を有していても良い複素環基及び置換基を有していても良い複素環アルキル基（アルキル部分の炭素原子数1～8）において、アリール基又は複素環基が有していても良い置換基としては、塩素原子、臭素原子若しくはフッ素原子等のハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、アミノ基、メチルアミノ基若しくはエチルアミノ基等の炭素原子数1～8のアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基等の炭素原子数2～10のジアルキルアミノ基、メチル基、エチル基、プロピル基、i-プロピル基若しくはブチル基等の炭素原子数1～8のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、i-プロポキシ基若しくはブトキシ基等の炭素原子数1～8のアルコキシ基、クロロメチル基、フルオロメチル基、プロモメチル基、2-クロロエチル基、2-フルオロエチル基若しくはトリフルオロメチル基等の1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、クロロメトキシ基、フルオロメトキシ基、プロモメトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基若しくはトリフルオロメトキシ基等の1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルコキシ基、ビニル基若しくはアリル基等の炭素原子数2～8のアルケニル基、プロパルギル基等の炭素原子数2～8のアルキニル基、シクロヘキシル基若しくはシクロペンチル基等の炭素原子数3～7のシクロアルキル基、シクロヘキシルメチル基若しくはシクロペンチルメチル基等の炭素原子数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、フェニル基、又はビリジル基等が挙げられる。

次に上記一般式（II）における記号の説明をする。

上記一般式（II）において、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ のハロゲン原子、炭素原子数1～8のアル

コキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルコキシ基、炭素原子数2～8のアルケニル基、炭素原子数2～8のアルキニル基、炭素原子数3～7のシクロアルキル基、炭素原子数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1～8のアルキル基としては、それぞれ上記一般式（I）のR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>で例示したハロゲン原子、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基で置換されたアルキル基と同じものが挙げられる。

上記一般式（II）において、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>1-4</sup>及びR<sup>1-5</sup>の炭素原子数1～8のアルキル基としては、同じくR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>で例示したアルキル基と同じものが挙げられる。

上記一般式（II）において、R<sup>11</sup>又はR<sup>12</sup>がフェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基又はベンゾチエニル基の場合、これらの環は塩素原子、臭素原子若しくはフッ素原子等のハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、アミノ基、メチルアミノ基若しくはエチルアミノ基等の炭素原子数1～8のアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基等の炭素原子数2～10のジアルキルアミノ基、メチル基、エチル基、プロビル基、i-プロビル基若しくはブチル基等の炭素原子数1～8のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、i-プロポキシ基若しくはブトキシ基等の炭素原子数1～8のアルコキシ基、クロロメチル基、フルオロメチル基、プロモメチル基、2-クロロエチル基、2-フルオロエチル基若しくはトリフルオロメチル基等の1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、クロロメトキシ基、フルオロメトキシ基、プロモメトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基若しくはトリフルオロメトキシ基等の1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルコキシ基、ビニル基若しくはアリル基等の炭素原子数2～8のアルケニル基、プロバルギル基等の炭素原子数2～8のアルキニル基、シクロヘキシル基若しくはシクロペンチル基等の炭素原子数3～7のシクロアルキル基、シクロヘキシルメチル基若しくはシクロペンチルメチル基等の炭素原子数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、フェニル基、又はピリ

ジル基等の置換基を有していても良い。

①また本発明化合物としては、上記一般式(II)で表されるフェニル酢酸誘導体のうち、 $-X^1 - Y^1 - Z^1 -$ がフェニル酢酸の3位又は4位で結合しているフェニル酢酸誘導体、又はその塩が好ましい。

②また本発明化合物としては、上記一般式(II)で表されるフェニル酢酸誘導体、又は上記①記載のフェニル酢酸誘導体のうち、 $X^1$ が結合手で、 $Z^1$ が $-C(=O)-$ であるフェニル酢酸誘導体、又はその塩が好ましい。

③また本発明化合物としては、上記一般式(II)で表されるフェニル酢酸誘導体、又は上記①若しくは②記載のフェニル酢酸誘導体のうち、 $-X^1 - Y^1 - Z^1 -$ がオキサゾール環の4位で結合しているフェニル酢酸誘導体、又はその塩が好ましい。

④また本発明化合物としては、上記一般式(II)で表されるフェニル酢酸誘導体、又は上記①～③の何れかに記載のフェニル酢酸誘導体のうち、 $R^{1\ 1}$ が置換基として塩素原子、フッ素原子、水酸基、炭素原子数1～5のアルキル基又は炭素原子数1～5のアルキル基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニル基又はナフチル基で、そのオキサゾール環への置換位置が2位あるフェニル酢酸誘導体、又はその塩が好ましい。

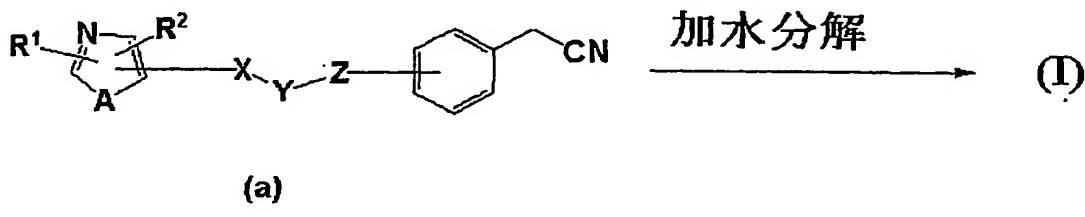
⑤さらにまた本発明化合物としては、上記一般式(II)で表されるフェニル酢酸誘導体、又は上記①～④の何れかに記載のフェニル酢酸誘導体のうち、 $R^{1\ 2}$ が炭素原子数3～6のアルキル基で、そのオキサゾール環への置換位置が5位であるフェニル酢酸誘導体、又はその塩が好ましい。

本発明化合物である上記一般式(I)で表されるフェニル酢酸誘導体若しくは上記一般式(II)で表されるフェニル酢酸誘導体及びその塩は、シス、トランスの幾何異性体や光学異性体等も存在する場合もあるが、これらの異性体も本発明に含まれる。

更にまた、本発明化合物としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩等の製薬学的に許容される塩も含まれる。

次に本発明化合物である一般式（I）の製造方法を記載する。

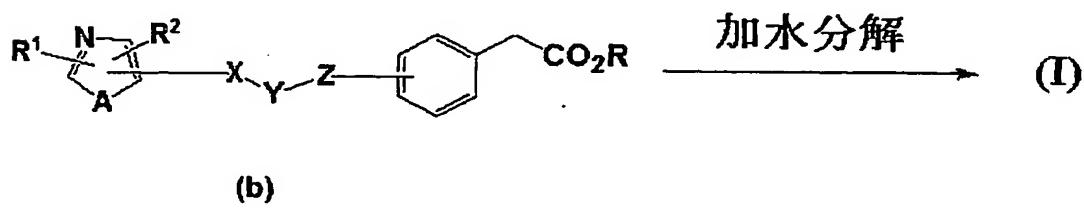
#### 合成方法 1



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A、X、Y及びZは前記と同じ)

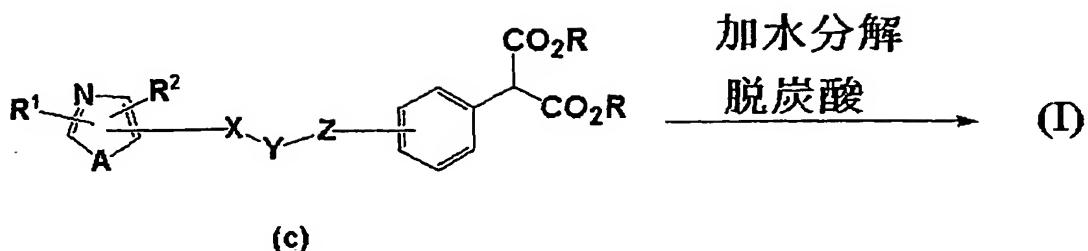
上記一般式（I）で表されるフェニル酢酸誘導体は、一般式（a）で表されるアセトニトリル体を水等の溶媒中、硫酸等の酸触媒の存在下、加熱下、加水分解反応に付すことにより得ることができる。

#### 合成方法 2



(式中、Rは低級アルキル基を表し、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A、X、Y及びZは前記と同じ)

また上記一般式（I）で表されるフェニル酢酸誘導体は、一般式（b）で表されるフェニル酢酸エステルを水等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の存在下、加水分解反応に付すことにより得ることができる。

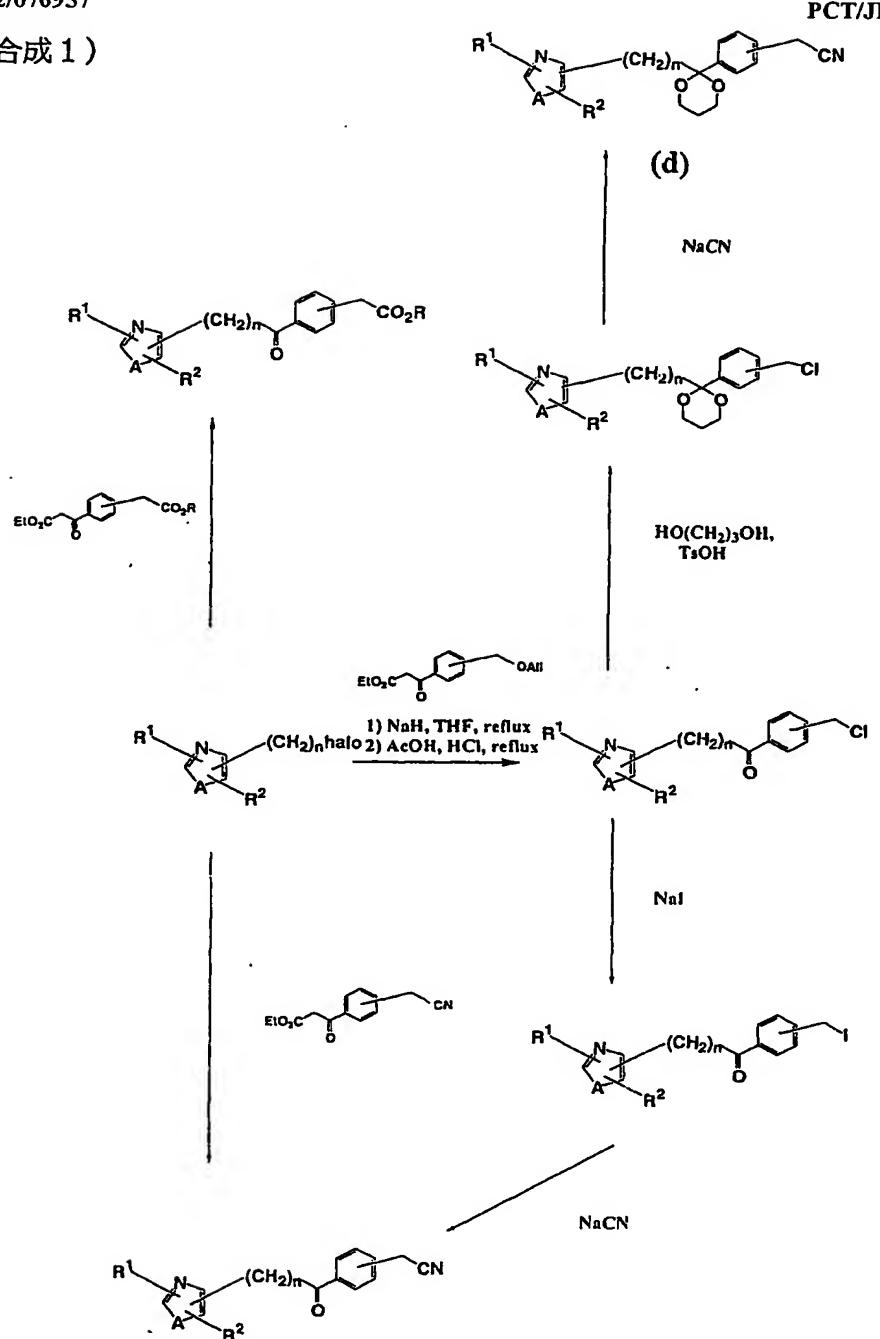
合成方法 3

(式中、Rは低級アルキル基を表し、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A、X、Y及びZは前記と同じ)

また上記一般式(I)で表されるフェニル酢酸誘導体は、一般式(c)で表されるマロン酸エステルを塩基性物質の存在下、溶媒中、加熱すること等による加水分解・脱炭酸反応に付すことにより得ることができる。

上記の合成反応1～3における出発原料である一般式(a)、(b)及び(c)は、例えば以下の合成方法により得ることができる。

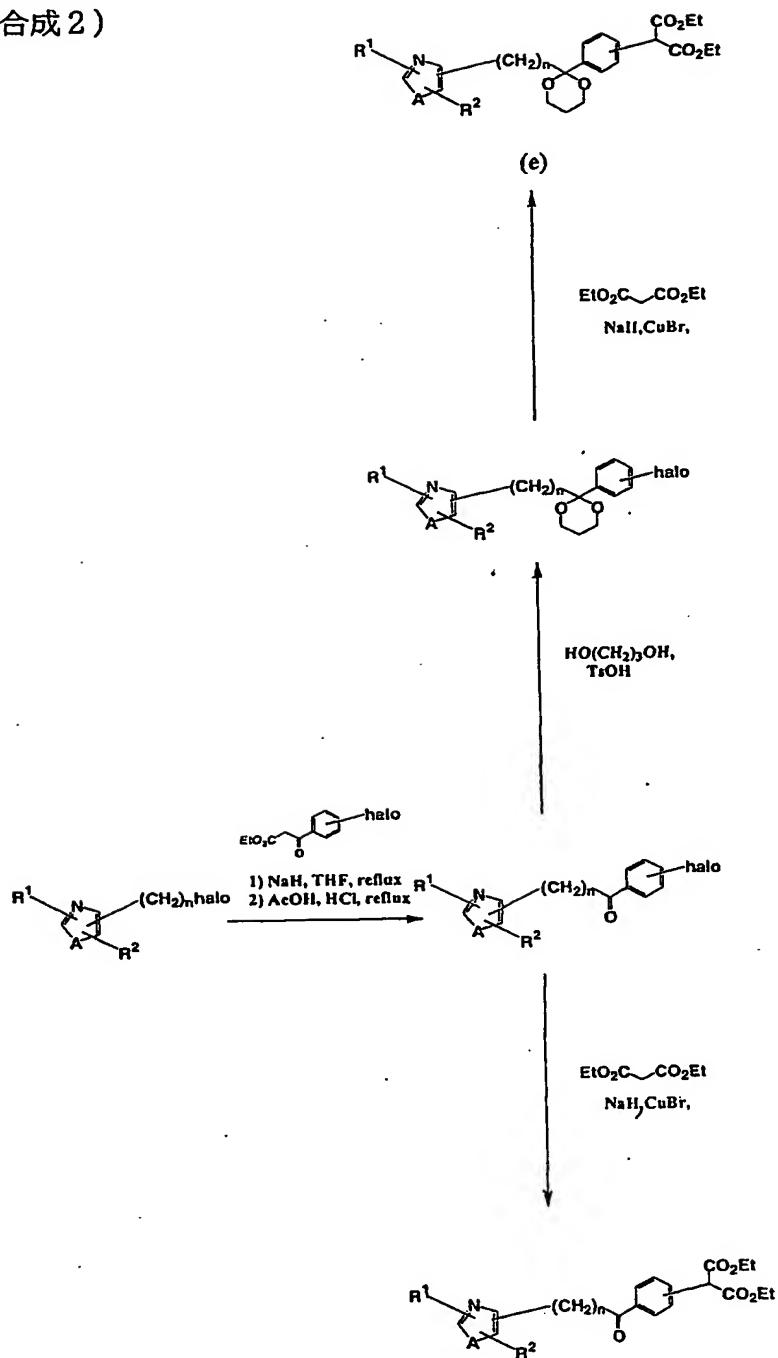
(原料合成 1 )



(式中、haloはハロゲン原子を表し、Arはアリル基を表し、Tsはトシリル基を表し、Rは低級アルキル基を表し、nは1～8の整数を表し、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びAは前記と同じ。)

尚、上記一般式 (d) のアセトニトリル体で、保護基プロパンジオキシ基は加水分解反応で対応する乙が—(C=O)—を得ることができる。

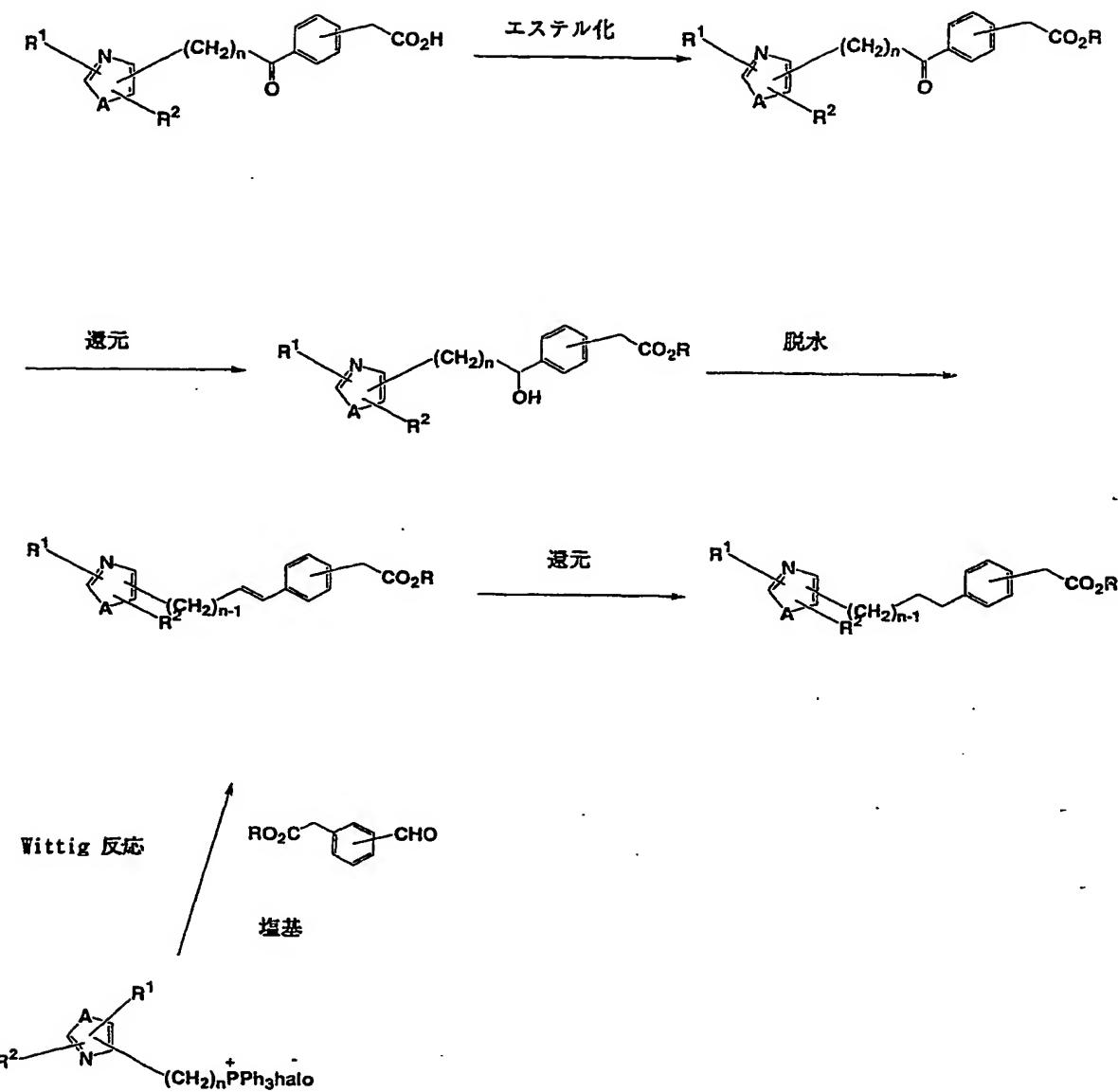
(原料合成 2)



(式中、haloはハロゲン原子を表し、nは1～8の整数を表し、そして $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及びAは前記と同じ。)

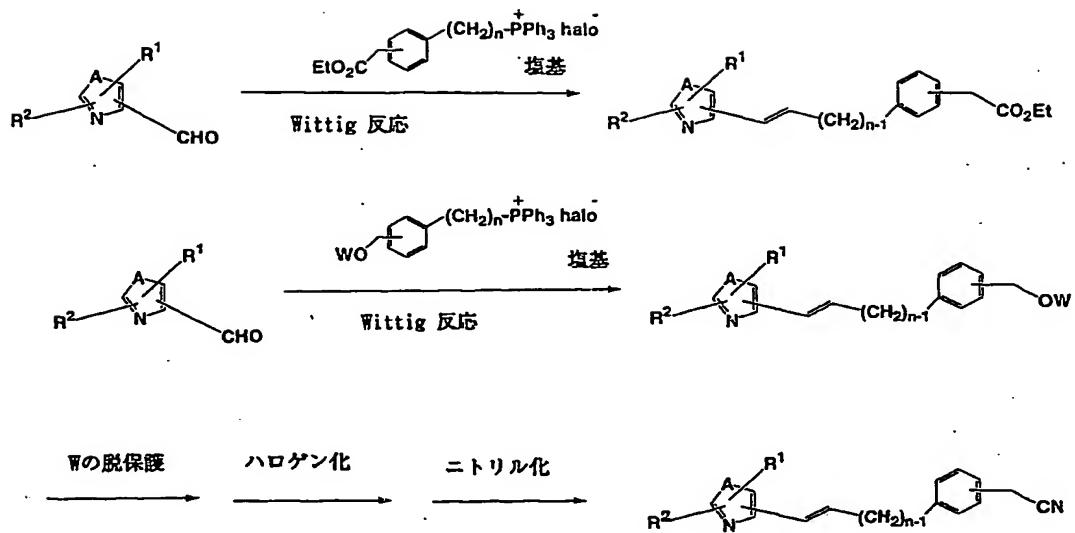
尚、上記一般式 (e) のマロン酸エステル、保護基プロパンジオキシ基は加水分解反応で対応するZが $-\text{C=O}-$ を得ることができる。

(原料合成 3 )



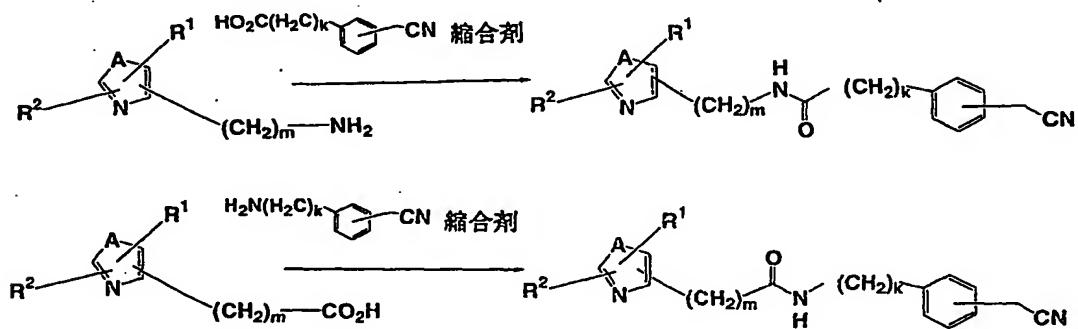
(式中、Rは低級アルキル基を表し、haloはハロゲン原子を表し、nは1～8の整数を表し、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びAは前記と同じ。)

(原料合成 4 )



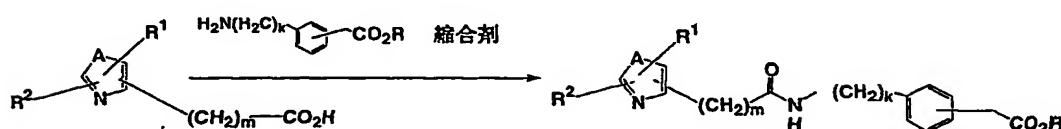
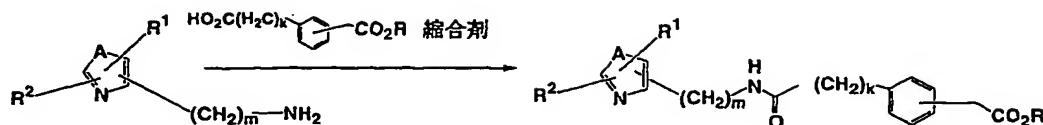
(式中、haloはハロゲン原子を表し、nは2～8の整数を表し、Wは水酸基の保護基を表し、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びAは前記と同じ。)

(原料合成5)



(式中、m、kは0～4を表し、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びAは前記と同じ。)

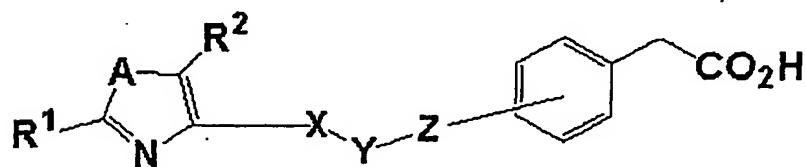
## (原料合成6)



(式中、m、kは0～4を表し、Rは低級アルキル基を表し、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びAは前記と同じ。)

かくして得られた本発明化合物の代表化合物例を次に示す。

一般式(I)で表されるフェニル酢酸誘導体で、-X-Y-Z-の置換位置が4位、R<sup>1</sup>の置換位置が2位、R<sup>2</sup>の置換位置が5位であるフェニル酢酸誘導体の化合物例。



【表1】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	X	Y	Z(置換位置)
(2,3-C1)フェニル	プロビル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(4)
(2,3-C1)フェニル	ヘキシリル	NH	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(4)
(2,4-Me)フェニル	プロビル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(4)
(2,4-Me)フェニル	ヘキシリル	NH	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C=O(4)
(2,4-Me)フェニル	イソブチル	NMe	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O(3)
(2-C1)フェニル	プロビル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O(4)
(2-C1)フェニル	ヘキシリル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C=O(4)
(2-C1)フェニル	イソブロビル	NMe	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(3)
(2-C1)フェニル	イソブロビル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O(3)
(2-C1)フェニル	イソブロビル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C=O(3)
(2-Me)フェニル	イソブロビル	NH	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(4)
(2-Me)フェニル	イソブチル	NMe	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O(4)
(2-Me)フェニル	プロビル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C=O(4)
(2-Me)フェニル	イソブロビル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(3)
(2-Me)フェニル	イソブチル	NMe	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O(3)

【表2】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	X	Y	Z(置換位置)
(2-Me, 4-OMe) フェニル	イソプロピル	NMe	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O (4)
(2-Me, 4-OMe) フェニル	イソブチル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C=O (4)
(2-Me, 4-OMe) フェニル	プロピル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O (3)
(2-Me, 4-OMe) フェニル	ヘキシル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O (3)
(2-OH) フェニル	イソプロピル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O (4)
(2-OH) フェニル	イソブチル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O (4)
(2-OH) フェニル	イソブチル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O (3)
(2-OH, 4-Me) フェニル	プロピル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C=O (4)
(2-OH, 4-Me) フェニル	ヘキシル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O (4)
(4-Bn) フェニル	ヘキシル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O (4)
(4-Bn) フェニル	プロピル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O (3)
(4-Bz) フェニル	イソプロピル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O (4)
(4-Bz) フェニル	ヘキシル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C=O (3)
(4-CF <sub>3</sub> ) フェニル	イソプロピル	NMe	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O (4)
(4-CF <sub>3</sub> ) フェニル	イソブチル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O (4)

【表3】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	X	Y	Z(置換位置)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	ヘキシル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O(3)
(4-Cl)フェニル	プロピル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C=O(3)
(4-OCF <sub>3</sub> )フェニル	イソブチル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(4)
(4-OCH <sub>3</sub> )フェニル	イソプロピル	NH	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(3)
(4-OPh)フェニル	プロピル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(4)
(4-OPh)フェニル	イソブチル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(3)
1-ナフチル	シクロプロピルメチル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O(4)
2-イミダゾリル	2-ビリジルメチル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O(4)
2-インドリル	イソプロピル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C=O(4)
2-チエニル	2-フェニルエチル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C=O(4)
2-ナフチル	ベンジル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O(4)
2-フラニル	ビニル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(4)
2-ペンズイミダゾリル	イソプロピル	NH	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O(4)
2-ペンズイミダゾリル	イソプロピル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C=O(3)
2-ペンゾチエニル	イソプロピル	NH	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(4)
2-ペンゾチエニル	ヘキシル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C=O(3)

【表4】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	X	Y	Z(置換位置)
(2, 4-C1)フェニル	ヘキシリル	NMe	CH(OH)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	結合手(4)
(2, 4-C1)フェニル	イソプロビル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	結合手(4)
(2, 4-C1)フェニル	イソプロビル	S	CH=CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	結合手(3)
(2, 4-Me)フェニル	イソプロビル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NHC=O(4)
(2, 4-Me)フェニル	イソブチル	O	NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	結合手(4)
(2, 4-Me)フェニル	プロビル	O	NHCO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	結合手(4)
(2, 4-Me)フェニル	イソブチル	S	NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	結合手(3)
(2, 4-Me)フェニル	プロビル	NH	NHCO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	結合手(3)
(2-C1)フェニル	ヘキシリル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	CH=CH(4)
(2-C1)フェニル	プロビル	NH	CH=CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	結合手(3)
(2-C1)フェニル	ヘキシリル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	CH=CH(3)
(2-Me)フェニル	イソプロビル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NHC=O(4)
(2-Me)フェニル	イソブチル	S	NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	結合手(4)
(2-Me)フェニル	イソプロビル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NHC=O(3)
(2-Me)フェニル	イソブチル	O	NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	結合手(3)

【表5】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	X	Y	Z(置換位置)
(2, 4-C1) フェニル	ヘキシリル	NMe	CH(OH)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	結合手(4)
(2-Me, 4-OMe) フェニル	イソブチル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NHC=O(4)
(2-OH) フェニル	イソプロピル	NH	CONH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	結合手(4)
(2-OH, 4-C1) フェニル	イソプロピル	O	CONH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	結合手(4)
(2-OH, 4-C1) フェニル	イソプロピル	O	CONH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	結合手(3)
(2-OH, 4-Me) フェニル	プロピル	S	NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	結合手(4)
1-ナフチル	エチル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	結合手(3)
2-イミダゾリル	2-フェニルエチル	O	CH(OH)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	結合手(3)
2-インドリル	2-ビリジルメチル	O	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	CH=CH(3)
2-チエニル	シクロプロピルメチル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	結合手(3)
2-ナフチル	イソプロピル	O	CONH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH=CH(3)
2-フラニル	ベンジル	S	CH(OH)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	結合手(3)
2-ベンズイミダゾリル	イソプロピル	NMe	NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	結合手(4)
2-ベンゾチエニル	イソプロピル	S	結合手	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NHC=O(4)

次に本発明の薬理効果について述べる。

本発明化合物のPPAR $\delta$ 活性化作用は、CV-1細胞にキメラ受容体発現プラスミド(GAL4-hPPAR $\delta$ -LBD)、レポータープラスミド(UAS $\times$ 4-TK-LUC)及び $\beta$ -ガラクトシダーゼ( $\beta$ -GAL)発現プラスミドをリポフェクション試薬DMRIE-C(Life Technologies)によりトランスフェクト後、本発明化合物又は比較化合物であるGW-2433の存在下、40時間培養後、可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び $\beta$ -GAL活性を測定することにより求めた。

尚、ルシフェラーゼ活性は $\beta$ -GAL活性で補正した。

同様な方法により PPAR $\gamma$ 活性化作用に関する相対的なリガンド活性を算出した。 (後記実施例 3 )

後記実施例 3 記載の様に、本発明化合物である後記実施例 1 記載のフェニル酢酸誘導体は優れた PPAR 活性化作用 (PPAR $\gamma$  又は $\delta$  活性化作用) を示した。

従って、本発明の一般式 (I) 若しくは (II) で表されるフェニル酢酸誘導体又はその塩は、優れた PPAR 活性化作用を有することから、血糖降下剤、脂質低下剤、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リボ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、循環器系疾患、過食症、虚血性疾患、肺ガン、乳がん、結腸ガン、大腸ガン、卵巣ガン等の悪性腫瘍、アルツハイマー病、炎症性疾患、骨粗鬆症 (Mano H. et al., (2000) J. Biol. Chem., 275: 8126-8132)、バセドウ病眼症、副腎白質ジストロフィー、多発性硬化症、脱髓性ニューロパチー (Saluja I, Granneman JG, Skoff RP. (2001) Glia, 33: 191-204) 等の予防、あるいは治療剤として期待される。

本発明化合物は、ヒトに対して一般的な経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法によって投与することができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム (CMC-Ca) などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 、ゼラチン、ポリビニルピロリドン (PVP) などが挙げられる。

投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を1日約0.1mg～100mg、経口投与で1日1mg～2000mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

#### [実施例]

##### 実施例1

[4-[4-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]ブチリル]フェニル]酢酸

(1) [2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]アセトニトリル

2-(2-クロロフェニル)-4-ヨードメチル-5-イソプロピルオキサゾール(590mg, 1.63mmol)をアセトン(2mL)に溶解し、シアノ化ナトリウム(88mg, 1.63mmol)を加え、22時間加熱還流した。反応液を室温に戻して水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)精製し、表題化合物(347mg, 82%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ:

- 1. 37 (d, 6H, J=7Hz)
- 3. 22 (m, 1H)
- 3. 70 (s, 2H)

7. 3 - 7. 4 (m, 2 H)  
 7. 4 - 7. 5 (m, 1 H)  
 7. 9 - 8. 0 (m, 1 H)

(2) [2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル] 酢酸

[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル] アセトニトリル (346 mg, 1.33 mmol) を濃硫酸 (2 mL) - 水 (1 mL) の混合溶液に懸濁し、100°Cで2時間攪拌した。反応液を室温に戻して氷水にあけ、クロロホルムで3回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物 (393 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

δ : 1.34 (d, 6 H, J = 7 Hz)

3.10 (m, 1 H)

3.68 (s, 2 H)

7.3-7.4 (m, 2 H)

7.4-7.6 (m, 1 H)

7.9-8.0 (m, 1 H)

(3) 2-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル] エタノール

水素化リチウムアルミニウム (107 mg, 2.81 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に懸濁し、氷冷下、[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル] 酢酸 (393 mg, 1.40 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を5分間かけて滴下した。室温に戻して2時間攪拌後、エーテル (15 mL) で希釈し、飽和硫酸ナトリウムでクエンチした。不溶物をろ別し、硫酸ナトリウ

ムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物（235mg, 63%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ :

- 1. 32 (d, 6H, J=6Hz)
- 2. 78 (t, 2H, J=6Hz)
- 3. 09 (m, 1H)
- 3. 45 (t, 1H, J=6Hz)
- 3. 94 (dt, 2H, J=6Hz, 6Hz)
- 7. 3-7. 5 (m, 3H)
- 7. 9-8. 0 (m, 1H)

(4) 2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エチル]オキサゾール

2-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]エタノール（159mg, 0.598mmol）を塩化メチレン（1mL）-ビリジン（2mL）に溶解し、氷冷下、p-トルエンスルホニルクロリド（125mg, 0.658mmol）を加え、5時間攪拌した。反応液を1N塩酸水溶液にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1）で精製し、表題化合物（123mg, 49%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ :

- 1. 30 (d, 6H, J=7Hz)
- 2. 28 (s, 3H)
- 2. 89 (t, 2H, J=7Hz)
- 3. 06 (m, 1H)
- 4. 31 (t, 2H, J=7Hz)

- 7. 2 2 (d, 2 H, J = 8 Hz)
- 7. 3 - 7. 4 (m, 2 H)
- 7. 4 - 7. 5 (m, 1 H)
- 7. 6 9 (d, 2 H, J = 8 Hz)
- 7. 8 - 7. 9 (m, 1 H)

(5) 2-(2-クロロフェニル)-4-(2-ヨードエチル)-5-イソプロピルオキサゾール

2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エチル]オキサゾール (123 mg, 0.293 mmol) をアセトン (2 mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (176 mg, 1.17 mmol) を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温に戻して水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物 (105 mg, 96%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

$\delta$  : 1.35 (d, 6 H, J = 7 Hz)

3.0-3.2 (m, 3 H)

3.46 (t, 2 H, J = 7 Hz)

7.3-7.5 (m, 3 H)

7.9-8.0 (m, 1 H)

(6) 1-[ (4-クロロメチル) フェニル]-4-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル] プタン-1-オン

60%水素化ナトリウム (16 mg, 0.389 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に懸濁し、氷冷化、3-[ (4-アリルオキシメチル) フェニル]-3-オキソプロピオン酸エチル (102 mg, 0.389 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を5分間かけて滴下した。30分後、2-(2-クロロフェニル)-4-(

2-ヨードエチル) -5-イソプロピルオキサゾール (146 mg, 0.389 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を加え、21時間加熱還流した。反応液を室温に戻して水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製した。得られた粗体の、2-[4-アリルオキシメチル]ベンゾイル] -4-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル] 酢酸エチルに酢酸 (1.5 mL)、濃塩酸 (0.4 mL) を加え、24時間加熱還流した。反応液を室温に戻して飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、表題化合物 (49 mg, 30%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

δ :

- 1. 30 (d, 6 H, J = 7 Hz)
- 2. 13 (m, 2 H)
- 2. 67 (t, 2 H, J = 7 Hz)
- 3. 0-3. 2 (m, 3 H)
- 4. 60 (s, 2 H)
- 7. 3-7. 4 (m, 2 H)
- 7. 4-7. 5 (m, 3 H)
- 7. 9-8. 0 (m, 3 H)

(7) 1-[4-ヨードメチル]フェニル] -4-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]ブタン-1-オン

1-[4-クロロメチル]フェニル] -4-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]ブタン-1-オン (48 mg, 0.115 mmol) をアセトン (1 mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (35 mg, 0.231 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層

を水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物 (5.8 mg, 100%) を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

$\delta$  : 1.30 (d, 6 H, J = 7 Hz)

2.12 (m, 2 H)

2.65 (t, 2 H, J = 7 Hz)

3.0-3.2 (m, 3 H)

4.45 (s, 2 H)

7.3-7.4 (m, 2 H)

7.4-7.5 (m, 3 H)

7.89 (d, 2 H, J = 8 Hz)

7.9-8.0 (m, 1 H)

(8) [4-[4-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]ブチリル]フェニル]アセトニトリル

1-[ (4-ヨードメチル)フェニル]-4-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]ブタン-1-オン (5.8 mg, 0.114 mmol) をアセトン (1.5 mL) に溶解し、シアノ化ナトリウム (7 mg, 0.120 mmol) を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温に戻して水にあけ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、表題化合物 (3.2 mg, 7%) を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

$\delta$  :

1.30 (d, 6 H, J = 7 Hz)

2.13 (m, 2 H)

2.66 (t, 2 H, J = 7 Hz)

3.0-3.1 (m, 3 H)

3. 80 (s, 2 H)  
 7. 3 - 7. 4 (m, 2 H)  
 7. 42 (d, 2 H, J = 8 Hz)  
 7. 4 - 7. 5 (m, 1 H)  
 7. 9 - 8. 0 (m, 1 H)  
 7. 98 (d, 2 H, J = 8 Hz)

(9) [4 - [4 - [2 - (2 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピルオキサゾール - 4 - イル] プチリル] フェニル] 酢酸

[4 - [4 - [2 - (2 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピルオキサゾール - 4 - イル] プチリル] フェニル] アセトニトリル (3. 2 mg, 7. 86 μmol) を濃硫酸 - 水 (2 / 1 (v/v), 0. 5 mL) に懸濁し、100°Cで17時間攪拌した。反応液を室温に戻して氷水にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 9 / 1) により精製して、表題化合物 (1. 5 mg, 45%) を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

δ :

1. 30 (d, 6 H, J = 7 Hz)  
 2. 10 (m, 2 H)  
 2. 65 (t, 2 H, J = 7 Hz)  
 3. 03 (t, 2 H, J = 7 Hz)  
 3. 0 - 3. 2 (m, 1 H)  
 3. 70 (s, 2 H)  
 7. 3 - 7. 4 (m, 2 H)  
 7. 37 (d, 2 H, J = 8 Hz)  
 7. 4 - 7. 5 (m, 1 H)  
 7. 9 - 8. 0 (m, 3 H)

## 実施例 2

[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]プロピオニル]フェニル]酢酸

(1) 1-[ (4-クロロメチル) フェニル] - 3-[2-(2-クロロフェニル) - 5-イソプロピルオキサゾール-4-イル] プロパン-1-オン

60%水素化ナトリウム (40 mg, 1.00 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に懸濁し、氷冷化、3-[ (4-アリルオキシメチル) フェニル] - 3-オキソプロピオン酸エチル (262 mg, 1.00 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液を20分間かけて滴下した。30分後、2-(2-クロロフェニル) - 4-ヨードメチル-5-イソプロピルオキサゾール (362 mg, 1.00 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液を加え、24時間加熱還流した。反応液を室温に戻して水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣に酢酸 (3 mL)、濃塩酸 (0.8 mL) を加え、24時間加熱還流した。反応液を室温に戻して飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製し、表題化合物 (256 mg, 64%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

δ :

1. 3.1 (d, 6 H, J = 7 Hz)
2. 9.9 (t, 2 H, J = 7 Hz)
3. 1.8 (m, 1 H)
3. 4.0 (t, 2 H, J = 7 Hz)
4. 6.0 (s, 2 H)
7. 3-7.4 (m, 2 H)

7. 4 - 7. 5 (m, 3 H)  
 7. 9 - 8. 0 (m, 1 H)  
 7. 98 (d, 2 H, J = 8 Hz)

(2) [4 - [3 - [2 - (2 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピルオキサゾール - 4 - イル] プロピオニル] フェニル] アセトニトリル

1 - [(4 - クロロメチル) フェニル] - 3 - [2 - (2 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピルオキサゾール - 4 - イル] プロパン - 1 - オン (253 mg, 0. 629 mmol) をアセトン (2 mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (94 mg, 0. 629 mmol)、シアノ化ナトリウム (51 mg, 0. 943 mmol) を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温に戻して水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製し、表題化合物 (44 mg, 18%) を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

δ :

- 1. 31 (d, 6 H, J = 7 Hz)
- 2. 99 (t, 2 H, J = 7 Hz)
- 3. 18 (m, 1 H)
- 3. 41 (t, 2 H, J = 7 Hz)
- 3. 80 (s, 2 H)
- 7. 3 - 7. 4 (m, 2 H)
- 7. 42 (d, 2 H, J = 8 Hz)
- 7. 4 - 7. 5 (m, 1 H)
- 7. 9 - 8. 0 (m, 1 H)
- 8. 01 (d, 2 H, J = 8 Hz)

(3) [4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]プロピオニル]フェニル]酢酸

[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]プロピオニル]フェニル]アセトニトリル(43mg, 0.109mmol)を濃硫酸-水(2/1(v/v), 1.5mL)に懸濁し、100°Cで10時間攪拌した。反応液を室温に戻して氷水にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0→97/3)により精製して、表題化合物(28mg, 61%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ:

- 1. 30 (d, 6H, J=7Hz)
- 2. 97 (t, 2H, J=7Hz)
- 3. 19 (m, 1H)
- 3. 35 (t, 2H, J=7Hz)
- 3. 67 (s, 2H)
- 7. 3-7. 4 (m, 4H)
- 7. 4-7. 5 (m, 1H)
- 7. 8-8. 0 (m, 3H)

### 実施例3

(薬理実験)

#### I. 測定方法

##### (1) PPAR $\gamma$ 、 $\delta$ 活性化作用の測定

試験化合物〔実施例1記載の本発明化合物、並びに既知のPPAR $\gamma$ アゴニストのRosiglitazone及びPPAR $\delta$ アゴニストのL-165041〕のPPAR $\gamma$ 及び $\delta$ 活性化作用を以下のように測定した。

##### 1) 材料

アフリカミドリザル腎線維芽細胞（CV-1細胞）は、東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより入手した。すべての試験化合物は、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、最終DMSO濃度0.1%で試験に用いた。

## 2) プラスミド

受容体発現プラスミド（GAL4-hPPAR $\gamma$  LBD、GAL4-hPPAR $\delta$  LBD）、ルシフェラーゼ発現プラスミド（UAS $\times$ 4-TK-LUC）、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現プラスミド（ $\beta$ GAL）はKliener, S. A. 他, ((1992) Nature, 358: 771-774)と同様のものを使用した。

## 3.) トランスフェクション

CV-1細胞を1ウェル当たり $2 \times 10^5$ 個の細胞濃度で、24ウェル培養プレートに播き、24時間、4%胎児ウシ血清（FCS）添加OPTI-MEM I Reduced Serum Medium (Life Technologies) 500  $\mu$ l/wellで培養した。その後、血清無添加のOPTI-MEMで細胞を洗い、DNA含有溶液〔1ウェル（250  $\mu$ l添加溶液）当たり、以下の成分を含有するもの；0.03  $\mu$ gのGAL4-hPPAR $\delta$  LBD, 0.25  $\mu$ gのUAS $\times$ 4-TK-LUC, 0.35  $\mu$ gの $\beta$ GALおよび2  $\mu$ lのリポフェクション試薬DMRIE-C (Life Technologies), これらをOPTI-MEMに溶解し、室温で30分間静置したもの〕を添加して、37°Cで5時間培養した。

## 4) 試験化合物添加による細胞処理

DNA含有溶液を除き、試験化合物（終濃度： $10^{-4}$  Mあるいは $10^{-5}$  Mになるよう100%DMSOに溶解したもの）を含む4%FCS-OPTI-MEM 500  $\mu$ lに新たに交換してさらに40時間、37°Cで培養した。

## 5) レポーター遺伝子発現レベルの測定

培地を除き、PBSで2回洗った後、凍結融解を1回行い、1ウェル当たり、ルシフェラーゼ活性測定用可溶化緩衝液（25 mM Tris-PO<sub>4</sub> (pH 7.8), 1.5% v/v Glycerol, 2% CHAPS, 1% Lecithin, 1% BSA, 4 mM EGTA (pH 8.0), 8 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT) 100  $\mu$ lを添加して、室温で10分間放置した。そのうちの20  $\mu$ lを96ウェル測定用ブ

レートに分取して、ルシフェラーゼ基質溶液 $100\mu l$ （ピッカジーン；ニッポンジン社製）を添加し、MLR-100型マイクロルミノリーダ（コロナ電気社製）を用いて、1秒間の発光量（ルシフェラーゼ活性）を求めた。ルシフェラーゼ遺伝子の添加と同時に加えておいた $\beta$ GALの細胞内導入による活性発現量を測定し、化合物添加によるルシフェラーゼ活性の変動を導入遺伝子のトランスフェクション効率で補正した。 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性の測定方法は、 $50\mu l$ の可溶化試料を別な96ウェルプレートに分取し、ONPG（2-ニトロフェニル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシド）溶液 $100\mu l$ を添加して、室温で5分間インキュベートした。反応停止液（1M炭酸ナトリウム溶液） $50\mu l$ を加え、414nmの吸光度を測定した。溶媒として用いたDMSO（0.1%濃度）のみで処理した細胞のルシフェラーゼ活性値（コントロール値）を0%に、対照薬（PPAR $\gamma$ ： $10^{-5}M$  Rosiglitazone、PPAR $\delta$   $10^{-4}M$ におけるL-165041）で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を100%として、相対的なりガンド活性を算出した。

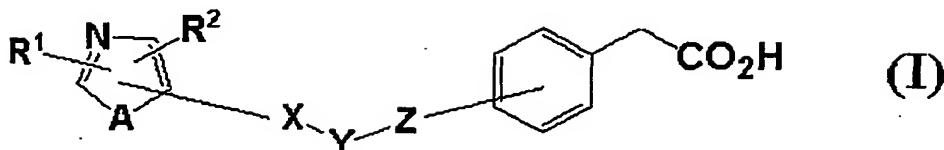
## II. 試験結果

実施例1記載の本発明化合物のPPAR活性（対照薬を100%とした時の試験化合物 $10^{-5}M$ での相対値）はPPAR $\gamma$ については50、PPAR $\delta$ については $93 \pm 3$ であった。

上記の試験結果から明らかかなように、本発明化合物は優れたPPAR活性化作用を有することが明らかになった。

## 請求の範囲

1. 次の一般式 (I)、



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素原子数1～8のアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～8のアルコキシ基、炭素原子数2～8のアルケニル基、炭素原子数2～8のアルキニル基、炭素原子数3～7のシクロアルキル基、炭素原子数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、置換基を有していても良い炭素原子数6～10のアリール基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素原子数6～10で、アルキル部分の炭素原子数1～8）、置換基を有していても良い複素環基、又は置換基を有していても良い複素環アルキル基（アルキル部分の炭素原子数1～8）を表し、

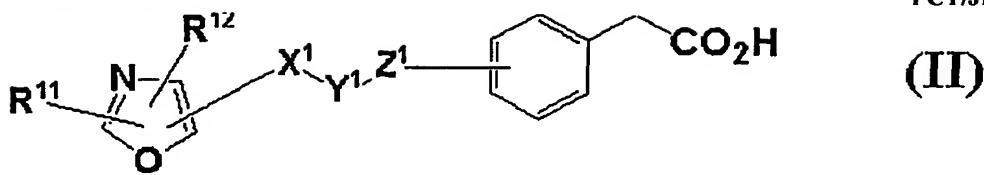
Aは酸素原子、硫黄原子又は-NR<sup>3</sup>-を表し、ここで、R<sup>3</sup>は水素原子又は炭素原子数1～8のアルキル基を表し、

X及びZはそれぞれ独立に-C(=O)-、-C(=O)NH-、-C(=N-OR<sup>4</sup>)-、-CH(OR<sup>5</sup>)-、-NH(C=O)-、-NHSO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-、-CH=CH-、-C≡C-、又は結合手を表し、ここで、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素原子又は炭素原子数1～8のアルキル基を表し、

そしてYは炭素原子数1～8のアルキレン鎖を表す。)

で表されるフェニル酢酸誘導体、又はその塩。

2. 次の一般式 (II)、



(式中、 $R^{11}$  及び  $R^{12}$  はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、アミノ基、炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素原子数 1～8 のアルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、炭素原子数 2～8 のアルケニル基、炭素原子数 2～8 のアルキニル基、炭素原子数 3～7 のシクロアルキル基、炭素原子数 3～7 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1～8 のアルキル基、又は置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、アミノ基、炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素原子数 1～8 のアルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、炭素原子数 2～8 のアルケニル基、炭素原子数 2～8 のアルキニル基、炭素原子数 3～7 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1～8 のアルキル基、フェニル基若しくはピリジル基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基若しくはベンゾチエニル基を表し、  
 $\cdot X^1$  及び  $Z^1$  はそれぞれ独立に  $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=N-O$   
 $R^{14})-$ 、 $-CH(OR^{16})-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2$   
 $NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、又は結合手を表し、ここで、 $R^{14}$  及び  $R^{16}$  は  
水素原子又は炭素原子数 1～8 のアルキル基を表し、  
そして  $Y^1$  は炭素原子数 1～8 のアルキレン鎖を表す。)

で表されるフェニル酢酸誘導体、又はその塩。

3.  $X^1$  が結合手で、 $Z^1$  が  $-C(=O)-$  である請求の範囲第 2 項記載のフェニル酢酸誘導体、又はその塩。

4. 請求の範囲第 1～3 項の何れかの項に記載のフェニル酢酸誘導体、又はその塩を有効成分として含有するペルオキソーム増殖剤応答性受容体の活性化剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01422

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' C07D263/32, 277/30, 233/64, 417/04, 413/04, 403/04, 409/04, 401/14, 277/42, A61K31/421, 31/426, 31/427, 31/422, 31/4164, 31/4184, 31/4178, 31/4439, A61P43/00, 3/10, 3/06, 3/04,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D263/32, 277/30, 233/64, 417/04, 413/04, 403/04, 409/04, 401/14, 277/42, A61K31/421, 31/426, 31/427, 31/422, 31/4164, 31/4184, 31/4178, 31/4439, A61P43/00, 3/10, 3/06, 3/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1992-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Romano Silvestri et al., "Non-steroidal Antiinflammatory Agents. Synthesis and Enzyme Inhibition of 2-[4-(Heteroaryl methyl) Phenyl] Propanoic Acids and Analogues.", Il Farmaco, 1994, Vol.49, No.10, pages 625 to 632 (compound 5d)	1
A	US 4238506 A (Boehringer Mannheim GmbH.), 08 December, 1980 (08.12.80), Full text & GB 1484848 A & DE 2517229 A & JP 51-136646 A	1-4
A	WO 01/00603 A (Glaxo Group Ltd.), 04 January, 2001 (04.01.01), Full text (Family: none)	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

"A" Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search 18 April, 2002 (18.04.02)	Date of mailing of the international search report 21 May, 2002 (21.05.02)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/01422

**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**(International Patent Classification (IPC))**

Int.Cl<sup>7</sup> 9/10, 9/00, 35/00, 25/28, 19/10, 27/02, 25/00  
(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 9/10, 9/00, 35/00, 25/28, 19/10, 27/02, 25/00  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/01422

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D263/32, 277/30, 233/64, 417/04, 413/04, 403/04, 409/04, 401/14, 277/42, A61K31/421, 31/426, 31/427, 31/422, 31/4164, 31/4184, 31/4178, 31/4439, A61P43/00, 3/10, 3/06, 3/04, 9/10, 9/00, 35/00, 25/28, 19/10, 27/02, 25/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D263/32, 277/30, 233/64, 417/04, 413/04, 403/04, 409/04, 401/14, 277/42, A61K31/421, 31/426, 31/427, 31/422, 31/4164, 31/4184, 31/4178, 31/4439, A61P43/00, 3/10, 3/06, 3/04, 9/10, 9/00, 35/00, 25/28, 19/10, 27/02, 25/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1992-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2002年
日本国実用新案登録公報	1996-2002年
日本国登録実用新案公報	1994-2002年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Romano Silvestri et al. 'NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY AGENTS. SYNTHESIS AND ENZYME INHIBITION OF 2-[4-(HETEROARYLMETHYL)PHENYL]PROPANOIC ACIDS AND ANALOGUES.', IL FARMACO, 1994, Vol. 49, No. 10, p. 625-632 (compound 5d)	1

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 18.04.02	国際調査報告の発送日 21.05.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 荒木 英則 電話番号 03-3581-1101 内線 3450	4C 3127

## C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 4238506 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 1980. 12. 08, 全文 & GB 1484848 A & DE 2517229 A & JP 51-136646 A	1-4
A	WO 01/00603 A (GLAXO GROUP LTD) 2001. 01. 04, 全文(ファミリーなし)	1-4